

ACE阻害薬による口腔咽喉頭の血管性浮腫症例

寺田木の実, 上埜 博史, 前田 昌紀, 山田 和之, 吉村 理

要 旨

アンギオテンシン変換酵素阻害薬（以下：ACE阻害薬）による血管性浮腫は時に気道狭窄を来し、緊急対応を要する場合がある。症例は62歳の男性。顔面腫脹と咽頭違和感を主訴に近医内科を受診し、顔面ならびに口腔内の浮腫と含み声、呼吸苦を認めたため即日当科に紹介となった。口腔底および咽喉頭の高度な浮腫を認め同日気管切開術を施行。血液検査上はC4、C1インアクチベーター活性の低下は認めず、その後の詳細な問診により発症15日前からACE阻害薬内服が開始されていたことが判明したため、薬剤性血管性浮腫の診断にて当該薬の内服中止を指示した。入院翌日には浮腫は著明に改善し、その後も再発無く経過している。ACE阻害薬による血管性浮腫では急速な気道狭窄による死亡例の報告もあり注意を要する。

キーワード：血管性浮腫、アンギオテンシン変換酵素阻害薬

【はじめに】

血管性浮腫は皮下組織あるいは粘膜下組織の血管透過性の亢進によって起こる、一過性かつ限局性の浮腫である。顔面、咽喉頭など耳鼻咽喉科領域における浮腫は、軽微な病変にとどまることが多いが、ときに重篤な気道狭窄をきたすこともあり、適切な臨床対応が必要となる。ACE阻害薬は、本態性高血圧の第一選択薬の一つとして位置づけられ臨床で広く使用されている薬剤であるが、本剤による血管性浮腫は喉頭浮腫の発生頻度が高いとされている。今回ACE阻害薬による薬剤性血管性浮腫と診断された1症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

【症 例】

患者：62歳 男性
初診：2011年4月12日

市立札幌病院 耳鼻いんこう科

主訴：顔面腫脹、咽頭違和感

現病歴：2011年4月10日に一度顔面の腫脹を自覚するも自然軽快したため放置していた。2日後の4月12日朝起床時、再度顔面の腫脹を自覚し、喉の違和感も伴っていたため近医内科を受診した。顔面および口腔内の腫脹を認め、また含み声や呼吸苦もあり即日当科紹介受診となった。

既往歴：高血圧症、慢性膵炎

家族歴：特記事項なし

アレルギー歴：薬剤(-)、食物(-)

初診時所見：意識清明、血圧 114/74mmHg、脈拍 84回/分、room airでSpO2 98-99%維持しているも呼吸苦の訴えあり。含み声あり発話は困難。視診、喉頭ファイバーにて口腔底、咽喉頭の著明な浮腫を認めた（図1、2）。

血液生化学検査所見：白血球数 9100/mm³、CRP 0.21mg/dl、C3 101.8mg/dl（正常値：72.0-135）、C4 37.4mg/dl（正常値：9.9-31.5）、血清補体価 47.8U/ml（正常値：30-50）、C1インアクチベーター活性 138%（正常値：70-130）、食物のアレルゲンにつきRAST施行し後日エビのみ軽度陽性

と判明するも発症前の摂取歴は無かった。

経過：初診時には問診困難であり、付き添いのご家族もご本人の既往歴等詳細は把握しておらず、原因不明であるも何らかのアレルギーを疑い抗ヒスタミン薬（ボララミン注5mg 静注）、ステロイド（サクシゾン注500mg 点滴）の投与を行ったが、浮腫は改善せず同日気管切開術を施行した。翌日には口腔底、咽喉頭の浮腫は著明な改善を得られ（図3、4、5）、術後4日目には気管孔を閉鎖できた。血液検査ではC4の低下は認めずC1インアクチベーター活性も正常範囲内であり、その後の詳細な病歴聴取により高血圧症に対し発症15日前よりACE阻害薬（タナトリル2.5mg/日）の内服が開始となっていたことが判明した。同薬による薬剤性血管性浮腫の診断で内服中止を指示し、その後外来にてフォロー継続とするも現在まで再発無く経過している。（図6）

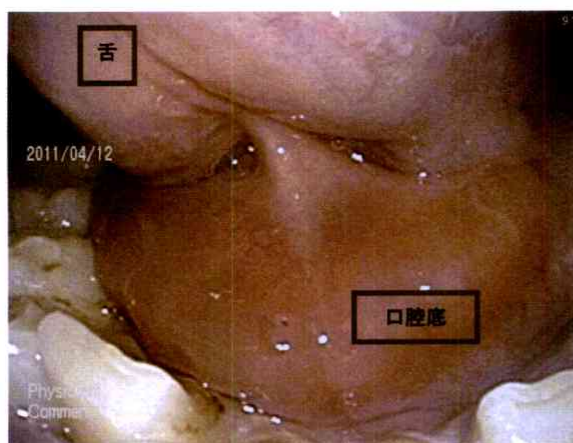


図1 発症当日 口腔底所見

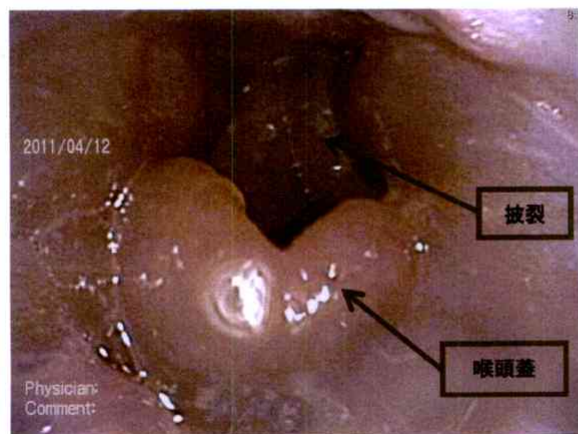


図2 発症当日 咽喉頭所見

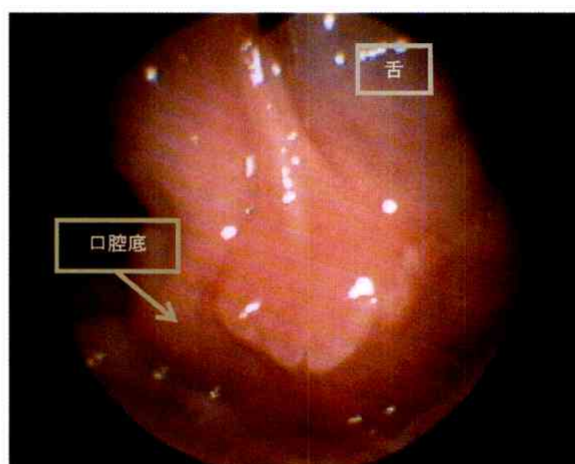


図3 発症翌日 口腔底の浮腫は改善

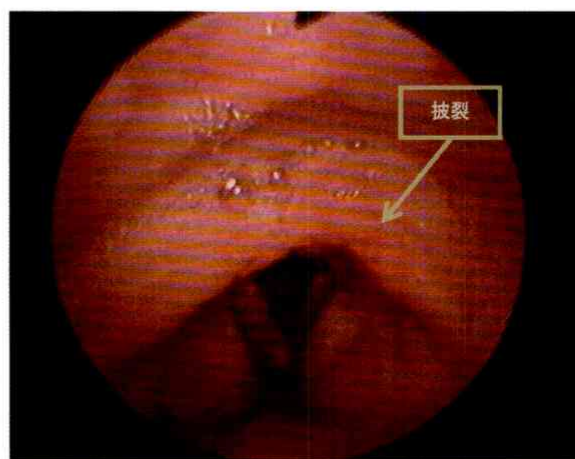


図4 発症翌日 披裂の浮腫も改善し声帯が確認できる



図5 発症翌日 喉頭蓋の浮腫も著明に改善

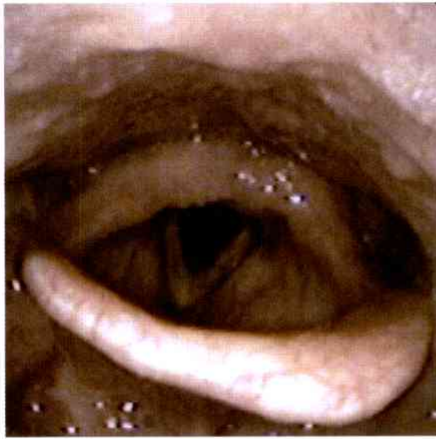


図6 発症58日後のファイバー所見

【考 察】

血管性浮腫は1882年にQuinckeにより初めて報告された疾患であり、皮下、粘膜下組織にみられる限局した一過性の浮腫である。好発部位は顔面、舌、口唇、咽頭領域で、急速に進行し迅速な気道確保が必要となる場合もある。

血管性浮腫には外傷、食物、薬剤などに対するアレルギーあるいは薬物の直接作用として生じるタイプと、血清中の補体第一成分阻止因子(C1-INH)の減少や機能異常によって生じるタイプがあり¹⁾、後者には遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema: HAE)と、種々の原疾患による抗原抗体反応や自己抗体の出現によって生じる後天性C1-INH欠損性血管性浮腫(Acquired angioedema: AAE)がある²⁾。HAEの場合、浮腫の再発を頻回に繰り返しその程度は重く、咽喉頭に生じると死亡率は30%に及ぶ²⁾とされている。AAEにおいては、浮腫はHAEと比較し軽症であることが多いとされているが、悪性リンパ腫や自己免疫疾患、胃癌、大腸癌などを合併する症例も報告されているため基礎疾患の確認や悪性腫瘍の検索を行うことが重要である。HAEやAAEでは血清C4値低値、C1-INH活性の低下を認めるため、浮腫の患者を診察する際にはこれらの検査を行うことを推奨する。また、HAEの一型で血液検査上はC4、C1-INH等が異常値を示さないもエストロゲンに関連して浮腫を反復するタイプ³⁾が存在することにも注意を要する。

表1 血管性浮腫を引き起こす薬剤

降圧薬		糖尿病薬
ACE阻害薬 タナトリル®など	ARB ディオバン®など	DPP-Ⅳ阻害薬 ジャヌビア®など
エストロゲン 経口避妊薬 女性ホルモン	t-PA ストレプトキナーゼ 血栓溶解薬	7Sヒトリン インドメタシン NSAIDs

ACE阻害薬による血管性浮腫の頻度は0.1～0.2%⁴⁾、0.1～0.7%⁵⁾と報告されており、発症の時期は60%が投薬開始後数時間から1週間以内⁴⁾に起こるとされているが、80ヵ月後⁶⁾や10年後⁵⁾に発症したという晩発例の報告も認める。

発症機序については、ACEはアンギオテンシンⅠ(ATⅠ)から血管収縮作用をもつアンギオテンシンⅡ(ATⅡ)に変換する酵素であると同時に、血管透過性亢進作用を持つブラジキニンを不活化するキニナーゼとしての作用を持つとされており、ACE阻害薬の投与によりブラジキニンの蓄積やATⅡ産生低下を生じ血管性浮腫を引き起こすと推測されている。浮腫はACE阻害薬の内服を中止することで、ほとんどの場合24時間から72時間で消退する⁸⁾とされているが、薬物治療等により一時は呼吸困難が改善した場合でも症状の再燃を来し不幸な転機を生じた症例⁹⁾や、症状が急速に進行し経口挿管が不可能となった症例⁸⁾も報告されており、浮腫が消退するまでの間の気道確保が大きな問題となる。呼吸困難や嚥下困難を訴える場合には、気管内挿管や気管切開がいつでも可能な体制を整え、常に患者を観察し、必要と判断した場合には直ちに気道確保を行うことが非常に重要である¹⁰⁾。

再発を防ぐためにはACE阻害薬から他剤への変更が必要であるが、浮腫発症後にアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬へ内服を変更した場合、2～17%の割合で再発する¹¹⁾という報告もあるため、これら以外の降圧薬に変更した方が良いと考えられる。本症例においては、かかりつけの循環器内科に相談したところACE阻害薬は中止可能とのことから、併用していたその他の薬剤(カルシウム拮抗薬)のみ継続とし経過観察となった。

また、ACE阻害薬以外で血管性浮腫を引き起こす薬剤としてアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬、血糖降下薬のジペプチジルペプチターゼ（DPP）Ⅳ阻害薬、エストロゲン（経口避妊薬）、線溶系酵素（ストレプトキナーゼ、組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター、アルテプラザー）、非ステロイド性炎症剤^{12) 13)}などがある（表1）。降圧薬や血糖降下薬などは、近年の高齢社会において今後需要が増加していくことが予想されるため、浮腫を繰り返す症例では既往歴や家族歴の聴取とともに、詳細な内服薬の確認を行うべきである。

【ま と め】

今回、我々はACE阻害薬内服開始15日後に血管性浮腫をきたした1例を経験した。浮腫症例に対しては、血清C4値やC1-INH活性等の測定を行うと同時に、薬剤性の検索目的に内服薬の詳細な問診を行うことが重要であると考えられた。また、口腔および咽喉頭に浮腫を認めた場合には目を離さず観察を続けることが必須であり、場合によっては直ちに気道確保ができるよう体制を整える、またはそれに対応可能な適切な施設へ速やかに加療を依頼する必要があると思われる。

参考文献

- 1) 斉藤敦志、弘中志央、久 育男、他：症例をどうみるか、緊急気管切開を要した遺伝性血管神経性浮腫の1例。JOHNS 25：1448-1451, 2009
- 2) 工藤恵理奈、梶原一亨、松井珠乃、他：後天性C1エステラーゼインヒビター（C1-INH）欠損性血管性浮腫。皮膚診療 31：53-56, 2009
- 3) Bork K et al：Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor VII gene. J Allergy Clin Immunol 124(1)：129-134, 2009
- 4) Israili ZH and Hall WD：Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. Ann Intern Med 117：234-242, 1992
- 5) Grant NN, Deeb ZE and Chia SH：Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Otolaryngol Head Neck Surg 137：931-935, 2007
- 6) 仲田かおり、清水雅俊、堀啓一郎、他：ACE阻害薬による血管浮腫によって生じた急性舌腫脹の1例。心臓 38：1110-1114, 2006
- 7) 吉福孝介、大堀純一郎、黒野祐一：ACE阻害薬による口腔底および顎下部の晩発性血管浮腫例。耳鼻臨床 104：285-289, 2011
- 8) 長田理加、渡部 浩、福島典之、他：ACE阻害剤が原因と考えられた血管性浮腫。耳鼻臨床 91：735-740, 1998
- 9) Matsumura M, Haruki K, Kajinami K, et al：Angioedema likely related to angiotensin converting enzyme inhibitors. Intern Med 32：424-426, 1993
- 10) 若林健一郎、武井 聡：緊急気管切開を要した咽頭血管浮腫の2例。耳鼻臨床 99：461-466, 2006
- 11) Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al：Risk of angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 101(5)：495-499, 2008
- 12) 猪又直子、池澤善郎：蕁麻疹とその治療 薬剤と蕁麻疹・血管性浮腫 特にアスピリン（NSAIDs）誘発蕁麻疹・血管性浮腫について。Minophagen Med Rev 51：143-153, 2006
- 13) Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al：Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated With Increased Risk of ACE Inhibitor-Associated Angioedema. Hypertension 54：516-523, 2009
- 14) 吉福孝介、原田みずえ、福岩達哉、他：後天性C1-INH欠損性血管浮腫例。耳鼻臨床 103：1135-1139, 2010

Orolaryngopharynx Angioedema Caused by Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor

Konomi Terada, Hirofumi Ueno, Masanori Maeda, Kazuyuki Yamada, Tadashi Yoshimura

Department of Otolaryngology, Sapporo City General Hospital

Summary

Angioedema of the laryngopharynx, induced by Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor (ACEi), sometimes brings on airway constriction which requires emergency treatment. We report a case of angioedema occurring in the oral floor and laryngopharynx which was thought to be due to ACEi.

A 62-year-old man was referred to our department from another hospital of internal medicine for treatment of oral and facial edema with muffled voice and dyspnea. Angioedema of the laryngopharynx was so severe that we performed a tracheotomy. The following day, oral floor and laryngopharynx swelling disappeared almost completely, and it turned out that he had been taking oral ACEi for hypertension for the past 15days. We instructed him to stop taking the medicine, and there has been no recurrence so far. It is therefore important in treatment of the angioedema to check for any oral medication being taken.

Keywords : angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitor